

学位授与番号	医博甲第1199号
学位授与年月日	平成8年3月31日
氏名	織本健司
学位論文題目	サイトカイン融合腫瘍特異的モノクローナル抗体を用いた新しい腫瘍ターゲティング療法の開発に関する基礎的研究
論文審査委員	主査教授 松田 保 副査教授 松島 綱治 教授 佐々木 琢磨

## 内容の要旨及び審査の結果の要旨

腫瘍関連抗原としての多剤耐性遺伝子産物P糖蛋白に対するマウスモノクローナル抗体MRK16は、マウスを用いた動物実験で、単独投与によりP糖蛋白強発現ヒト卵巣癌細胞株2780<sup>AD</sup>の生体内での腫瘍増殖を抑制することが知られている。本研究ではターゲティングに用いた抗腫瘍モノクローナル抗体が腫瘍局所でエフェクター細胞を効率よく活性化でき、抗腫瘍免疫効果をさらに増強させることを目的として、ヒト免疫グロブリンIgG1の可変領域をMRK16の可変領域で置換したマウス-ヒトキメラ抗体と、サイトカイン分子のインターロイキン-2、インターロイキン-4、顆粒球-マクロファージ-コロニー刺激因子を遺伝子工学的手法で結合させ、3種類の新しいサイトカイン融合抗体を作成した。

これらの融合蛋白はいずれも抗体としての特異的抗原結合能を維持し、かつ、サイトカイン分子としての活性も保持していた。IL-2、IL-4融合抗体は組換え体GM-CSFと同等の比活性を維持していた。比活性の減弱は抗体分子との結合に伴う、サイトカイン分子の高次構造の変化による可能性が示唆された。

試験管内での抗腫瘍活性を調べた結果、3種類のサイトカイン融合キメラ抗体はいずれも抗体依存性細胞傷害性(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)活性を保持しており、作動細胞/標的細胞比(effector/target ratio, E/T比)依存性に細胞傷害活性の増強効果を示した。IL-2および、GM-CSF融合抗体は対照としたサイトカインを結合していないキメラ抗体と比較して傷害活性の増強効果を認めたが、IL-4融合抗体の細胞傷害活性は対照キメラ抗体と比較して有意な差を認めなかった。

生体内での腫瘍移植実験で、3種類のサイトカイン融合キメラ抗体はいずれも対照群と比較して腫瘍増殖抑制効果を示したが、その増殖抑制効果はサイトカインを結合していないキメラ抗体投与群と比較して有意な差は認められなかった。この試験管内と生体内での抗腫瘍活性の差異は全身投与にともなう末梢組織でのサイトカイン受容体への吸着、分子量増加にともなう組織移行性の低下などの影響が示唆された。投与経路などを工夫することにより、サイトカイン融合-抗腫瘍モノクローナル抗体は腫瘍免疫療法において抗腫瘍エフェクター細胞の有力なターゲティングの手段となることが期待される。

以上、本論文は悪性腫瘍の免疫療法につき、重要な示唆を与えるものであり、学位論文に値するものと評価された。